

Les inattendus du développement

ALAIN PROCHIANZ*

La compréhension du développement individuel éclaire les mécanismes de l'évolution et, ce faisant, ouvre des voies thérapeutiques.

La biologie du développement est en plein... développement : la découverte des gènes de développement a ouvert un nouveau champ à la théorie biologique.

La théorie de l'Évolution nous avait enseigné que nous avions un ancêtre commun avec des êtres très éloignés, comme la mouche et le vermisseau. Les biologistes ont identifié les vecteurs de la transmission des formes, unifiant ainsi les théories de l'Évolution et du développement.

DE L'HOMONCULUS AUX GÈNES

Comment s'effectue le transfert d'individu à individu ? La théorie de l'homonculus, développée par Charles Bonnet au XVIII^e siècle, reprenait un principe alchimiste : le spermatozoïde, selon les spermistes, l'ovule, pour les ovistes, contenait, disait Bonnet, une figuration du corps. Ce corps, présent dans le spermatozoïde, avait lui-même des spermatozoïdes, qui contenaient eux-mêmes un petit corps, qui... etc.

Théorie séduisante que celle des emboîtements de l'homoncule ! Il suffisait de créer le monde une fois et puis la reproduction allait son « petit bonhomme » de chemin. Le développement était, en suivant cette métaphore, un développement au sens photographique, un agrandissement.

***Alain PROCHIANZ est professeur de biologie du développement à l'École normale supérieure. Ce texte, recueilli lors du débat enregistré, avec Émile Noël et Philippe Boulanger, au Palais de la Découverte a été mis en forme par la rédaction de Pour la Science. Ce débat sera diffusé sur France Culture, le 11 juin 1997 à 9h 05.**

Alain PROCHIANZ, *L'anatomie de la pensée : à quoi pensent les calamars ?* Éditions Odile Jacob, 1997.

Cette magnifique construction, théologiquement satisfaisante, a été pulvérisée par l'observation : le développement, tel qu'observé au microscope, n'est pas un agrandissement, mais une suite de duplications. Une cellule, deux cellules, quatre cellules, huit cellules, etc. Ces cellules avaient une vie propre, bougeaient, se différenciaient, mouraient. Aux oubliettes, l'homonculus. Et pourtant, notait Balbiani, un biologiste suisse du XIX^e siècle, d'un œuf de poule, il sort une poule, donc il y a « de » l'homonculus dans l'œuf. Parallèlement, la toute neuve théorie de l'Évolution invoquait la sélection de caractères, plus tard celle de mutations : quel était le support des mutations ?

À l'Université Columbia, Morgan, au début du XX^e siècle, accumule des mutations chez la drosophile, la mouche du vinaigre, qui devient objet de prédilection pour les généticiens, ce qui conduisit à observer des mutations qui transforment un organe en un autre. La mouche, au lieu d'avoir des antennes, avait des pattes supplémentaires ; au lieu d'un œil, il lui poussait une aile. Grâce à ces mutations, on put relier modification du génome et transformation morphologique. Ce sont ces gènes qui passent la forme de génération en génération.

Un inattendu est que tous ces gènes morphogénétiques se ressemblaient beaucoup ; on les a retrouvés chez les vertébrés, on les a trouvés chez *Homo sapiens*, on les a comparés aux gènes de mouche et on a établi les similitudes extraordinaires qui ont permis de repenser les arbres généalogiques : la preuve était patente, nous avons un ancêtre commun avec la mouche, qui vivait il y a 600 millions d'années.

Les gènes sont les avatars de l'homonculus : ils transmettent l'information lors de la duplication. Il en existe plusieurs types. Les gènes qui déterminent la forme du nez, la couleur des yeux, la texture des cheveux, frisés ou raides, n'ont qu'une portée génétique limitée. La deuxième

catégorie de gènes, les gènes de développement, sont plus fondamentaux : ils caractérisent et déterminent l'espèce.

Ces gènes diffèrent selon les espèces, plus par leur nombre sur un même chromosome que par leur structure. Le plan de développement des vertébrés comporte quatre complexes de gènes dits complexes *Hox*, l'arthropode un seul ; toutefois, si l'on prend un de ces gènes chez la souris et qu'on le substitue au gène équivalent chez l'embryon de mouche, la mouche se porte le plus souvent comme un charme. La fonctionnalité de ces gènes a perduré, quasi inchangée pendant des centaines de millions d'années : la transmission de l'information génétique est d'une étonnante fiabilité. Le mécanisme de cette immuabilité restait à préciser : ce sera l'accomplissement de la biologie moléculaire.

L'espèce est l'enveloppe générale où prend place un développement individuel. Nous sommes limités par l'appartenance à l'espèce : c'est l'inné. L'inné étant déterminé par les gènes, il y a autant d'individus différents qu'il y a d'histoires individuelles possibles. Cette diversité naît des différences d'expression des gènes, résultant de l'interaction de l'individu avec le milieu. Dans le phylum des vertébrés et donc chez l'homme, cette diversité est infinie, mais, pour infinie qu'elle soit, elle est néanmoins contenue par le fait qu'on soit un homme. *Homo sapiens*, c'est l'inné, ensuite vient l'acquis qui donne Dupont, Mozart, Marie Curie, Hitler, Prochiantz, Noël, Boulanger. Nous reviendrons sur ce point.

POURQUOI DARWIN ET PAS CLAUDE BERNARD ?

J'ai une grande sympathie pour Claude Bernard et je lui ai consacré un livre. Il est le promoteur d'une idée force que nous exploitons encore : l'animal n'est pas une machine thermodynamique isolée, mais un corps vivant, hors d'équilibre, qui interagit avec son environnement. Et pourtant il passe à côté de l'évolution et du développement.

Contemporain de Darwin, Claude Bernard lit *De l'origine des espèces*, mais les ailes du positivisme, par lui déployées, l'empêchent d'avancer. Claude Bernard élude la question parce qu'il ne peut expérimenter sur ce qui modifie la forme des organismes.

Replaçons-nous à son époque. Les naturalistes pensent alors qu'il y a deux règnes dans la nature : le règne végétal et le règne animal. Les végétaux, immobiles, s'alimentent et reconstituent leurs réserves à partir des minéraux. Les réactions chimiques nécessaires à l'organisation végétale sont déclenchées par la

lumière. Les animaux, prédateurs absolus parce qu'ils peuvent se mouvoir, se nourrissent de végétaux et d'autres animaux, mais, *in fine*, puisent l'énergie dans le végétal chargé de transformer le minéral en organique, en organisé.

Claude Bernard cherche chez l'animal, l'organe, la chaudière qui est alimentée par le sucre végétal. Pour cela, il injecte du sucre de canne dans des lapins, puis il mesure à quelle vitesse le sucre est brûlé dans la chaudière, le foie. Il fait deux mesures en sortie du foie. Lors de la première mesure, le sucre a disparu : le foie a donc consommé, brûlé, le sucre. Une seconde mesure, immédiatement après la première, confirme les chiffres et la théorie thermo-mécaniste.

Un soir, ne doit-ils pas accompagner à l'opéra son égarée, la belle Madame Raffalovitch ? Claude Bernard est en retard. Il abandonne le lapin sur la table de laboratoire. Le lendemain matin, Claude Bernard relève la concentration de sucre, qu'il trouve supérieure à la précédente, le foie a sécrété du sucre ! Tout à fait inattendu. De cette surprise allait naître la physiologie expérimentale.

Un moins grand génie se serait contenté de faire la moyenne. Claude Bernard répète l'expérience, et le résultat se confirme : un animal peut produire du sucre, comme le végétal canne à sucre. La seconde mesure a introduit le facteur temps. Entre la première et la seconde mesure quelque chose a changé.

Sur la base de cette expérience unique démontrant la fonction glycogénique du foie, Claude Bernard réexamine la constitution et les possibilités du milieu intérieur animal. Rayonnement de la pensée d'un génie qui repense le monde à la lueur d'une mesure incongrue. Émerveillé des conséquences de sa découverte, Claude Bernard s'interroge pendant le reste de sa vie sur les conditions de sa réussite. Il ne s'en remet jamais.



Le docteur Faust, et ses continuateurs, étudiant l'homonculus.



Nous sommes de la matière, mais de la matière vivante, qui se développe, qui se reproduit, qui se crée au fur à mesure qu'elle se détruit, explique Claude Bernard. Sa pensée ouvre une voie physiologique et... animale, non sans combat entre une anatomie vitaliste, celle de Bichat, pour qui la vie était l'ensemble des forces qui s'opposent à la mort, et un réductionnisme physico-chimique, illustré par von Helmholtz, pour qui n'existent que les lois de l'action et de la réaction. Claude Bernard s'inscrit en faux contre ce vitalisme et ce réductionnisme : la

vie, proclame-t-il, c'est autant une destruction qu'une création. Un organisme est plus qu'une machine thermodynamique transformant un carburant en matière. La vie a sa dynamique propre et ses lois spécifiques qui organisent la matière moléculaire. Il y a donc un plan.

Mais Claude Bernard ne peut, ni ne veut, aller plus loin. Il n'accorde à la théorie de l'Évolution d'autre crédit que poétique. En positiviste convaincu, il s'interdit les divertissements littéraires... des philosophies romantiques, des Darwin, Goethe, Geoffroy Saint-Hilaire.

Dans le grand débat à l'Académie des sciences qui oppose Cuvier et Geoffroy Saint-Hilaire en 1830, ce dernier défend l'idée qu'il y a un plan commun d'organisation entre les arthropodes et les vertébrés. Les segments de la carapace des arthropodes sont l'équivalent des vertèbres des vertébrés affirme Geoffroy Saint-Hilaire, qui poursuit ses analogies en identifiant le système nerveux ventral de la langouste à celui des vertébrés. Remarque culinaire : quand vous préparez un crabe mou, faites-le cuire sur le ventre : il meurt plus vite, il souffre moins, car le système nerveux est sur le ventre. Sur le dos, le système nerveux du crabe est moins vite détruit, et l'ani-

